

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2017/2018

Diogo Carvalho Pereira de Sá

Síndromes de choque tóxico / Toxic shock syndromes

março, 2018

FMUP

Diogo Carvalho Pereira de Sá
Síndromes de choque tóxico / Toxic shock syndromes

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Doenças infecciosas

Tipologia: Monografia

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Doutor António Sarmento

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Acta Médica Portuguesa

março, 2018

FMUP

Eu, Diogo Carvalho Pereira de Sá, abaixo assinado, nº mecanográfico 201204430 , estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 22/03/2018

Assinatura conforme cartão de identificação:

Diogo Carvalho Pereira de Sá

NOME

Diogo Carvalho Pereira de Sá

NÚMERO DE ESTUDANTE

201204430

E-MAIL

mimed12092@med.up.pt

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Doenças infecciosas

TÍTULO ~~DISSERTAÇÃO~~/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Síndromes de choque tóxico

ORIENTADOR

Doutor António Carlos Megre Eugénio Sarmento

COORDINADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TRABALHO (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TRABALHO.	<input checked="" type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 22/03/2018

Assinatura conforme cartão de identificação: Diogo Carvalho Pereira de Sá

Título: Síndromes de choque tóxico/Toxic shock syndromes

Autores: Diogo Sá, Doutor António Sarmento

Correspondência:

Diogo Sá

Rua Direita Nº 44

4760-134 Vila Nova de Famalicão, Portugal

mimed12092@med.up.pt

Resumo

Introdução: Os síndromes de choque tóxico (SCT) estafilocócico e estreptocócico foram recentemente descritos. O SCT estafilocócico foi nomeado, pela primeira vez, em 1978 e associado, posteriormente, ao uso de tampões vaginais. Em 1987 foi descrito o SCT estreptocócico em doentes com infeções invasivas por *Streptococcus pyogenes*.

Métodos: Foi feita uma pesquisa na Pubmed, utilizando as palavras-chave abaixo mencionadas. Dos 41 artigos selecionados foram incluídos outros artigos pela revisão das referências. Foram ainda pesquisados sítios da internet relevantes ao tema.

Resultados: A incidência de SCT estafilocócico diminuiu desde a década de 80, sendo a taxa de mortalidade superior quando não associado à menstruação. O SCT estreptocócico, apesar de menos frequente, tem uma importante taxa de mortalidade. Estes síndromes são causados pela libertação de superantígenos que ativam excessivamente as células T, levando a uma grande libertação de citocinas inflamatórias. A progressão para disfunção multiorgânica pode ser rápida e acompanhada de hipotensão, exantema, febre e descamação cutânea. O tratamento passa pela identificação de potenciais focos de infeção e sua eventual remoção, por medidas intensivas de suporte, antibioterapia empírica de largo espectro inicialmente e dirigida, após identificação do agente, com inclusão da clindamicina, podendo o doente beneficiar da administração de imunoglobulina intravenosa.

Discussão: É essencial a continuação da investigação nesta área, particularmente, quanto ao tratamento. Os estudos futuros poderão passar pela exploração do potencial terapêutico dos anticorpos monoclonais e proteínas Vβ.

Conclusão: O diagnóstico e o tratamento adequados e atempados dos SCT são os pontos fulcrais para a diminuição da morbimortalidade destes síndromes.

Palavras-chave: *Toxic shock syndrome; Septic shock; Superantigens; Staphylococcus aureus; Streptococcus pyogenes.*

Abstract

Background: The staphylococcal and streptococcal toxic shock syndromes (TSS) were recently described. The staphylococcal TSS was first named in 1978 and it was later associated to the use of vaginal tampons. In 1987, the streptococcal TSS was described in patients who had invasive *Streptococcus pyogenes* infections.

Methods: A Pubmed search was conducted using the hereunder keywords. Other articles were added through the review of the 41 selected articles' references. Relevant websites were also included.

Results: Since the 80s the incidence of staphylococcal TSS has declined with the mortality rate being higher in non-menstrual TSS. Although being less frequent, the streptococcal TSS has a higher mortality rate. These syndromes are caused by the production of superantigens that over activate the T-cells, with a massive release of inflammatory cytokines. The progression to multiple organ dysfunction can happen fast with other symptoms such as hypotension, rash, fever and cutaneous desquamation. The treatment comprises the identification of possible sources of infection and their removal, intensive care support, broad-spectrum antibiotics initially and targeted to the microorganism after its identification with the inclusion of clindamycin and the patient can also benefit from the administration of intravenous immunoglobulin.

Discussion: It is essential to continue the research in this area with focus on the treatment. Future studies can explore the therapeutic potential of monoclonal antibodies and V β proteins.

Conclusion: Proper timing and adequacy of diagnosis and treatment of TSS are of paramount importance to reduce the high levels of morbidity and mortality of these syndromes.

Keywords: Toxic shock syndrome; Septic shock; Superantigens; *Staphylococcus aureus*; *Streptococcus pyogenes*.

Introdução

As bactérias gram-positivo, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, são microrganismos capazes de produzir uma grande variedade de exotoxinas, incluindo toxinas conhecidas como superantigénios. Os superantigénios interagem com as células apresentadoras de antígenos e com as células T, induzindo a proliferação dessas células T e uma produção massiva de citocinas inflamatórias. Como resultado desta ativação inflamatória, surgem sintomas como febre, exantema, aumento da permeabilidade capilar e subsequente hipotensão, que são típicos do síndrome do choque tóxico.¹

Em 1927 foi descrito pela primeira vez um síndrome associado à infecção pelo *Staphylococcus aureus* com uma apresentação clínica de febre, odinofagia, mialgias, exantema escarlatiniforme, descamação da pele e edema, porém, somente no ano de 1978, é que lhe foi atribuída a nomenclatura de síndrome de choque tóxico (SCT) estafilocócico.^{2,3}

Dois anos mais tarde, em 1980, foi descoberto que as mulheres que usavam tampões vaginais com grande capacidade de absorção constituíam um grupo de alto risco, embora também tenham sido descritos casos em homens e em mulheres sem associação com a menstruação.^{4,5}

À medida que a patogénese da doença foi sendo melhor compreendida, tornou-se claro que as toxinas do *Staphylococcus aureus*, os superantigénios, conjuntamente com a suscetibilidade do hospedeiro pela ausência de anticorpos contra estes antígenos, eram os responsáveis pelo desenvolvimento do síndrome de choque tóxico.^{6,7}

Em 1987, foram descritos 2 casos de infecções graves por *Streptococcus* do grupo A com apresentações clínicas semelhantes ao síndrome de choque tóxico estafilocócico.⁸ Posteriormente, este síndrome, designado de síndrome de choque tóxico estreptocócico, foi melhor caracterizado em 1989 numa série de 20 doentes, que eram na sua maioria saudáveis e com idades inferiores a 50 anos. Estes doentes tinham infecções disseminadas por *Streptococcus*

do grupo A com sinais de choque, disfunção multiorgânica, descamação cutânea e de infecção rapidamente progressiva dos tecidos moles (fascíte necrotizante). Apesar dos doentes terem recebido todos os cuidados possíveis, com antibioterapia adequada, fluidoterapia intensiva e, quando necessário, desbridamento cirúrgico, ainda assim a taxa de mortalidade foi de 30%. Das 10 estirpes de *Streptococcus* do grupo A isoladas, 6 pertenciam aos tipos M1 e/ou M3 e 8 produziam a exotoxina pirogénica A (speA).⁹

Outros *Streptococcus* beta-hemolíticos, incluindo os dos grupos B, C e G também possuem a capacidade de causar SCT estreptocócico com ou sem fascíte necrotizante e miosite. No entanto, ainda existe pouca informação relativamente a estes microrganismos como agentes causadores de SCT.¹⁰⁻¹²

O objetivo desta revisão foi que, através da exploração e posterior compilação da informação existente relativa ao SCT, este trabalho pudesse ser um apoio à prática clínica.

Material e Métodos

A informação contida nesta revisão foi obtida através da pesquisa bibliográfica na Pubmed, tendo sido utilizados como termos de pesquisa as seguintes palavras: *toxic shock syndrome*, *superantigen*, *septic shock*, *staphylococcus aureus*, *streptococcus pyogenes*.

Após esta pesquisa, identificaram-se 448 artigos, sendo que apenas foram incluídos os artigos escritos em inglês ou português e foram excluídos artigos pela leitura do respetivo título, resumo ou de parte do artigo. É de ressaltar que não foi imposto nenhum limite na data de publicação dos artigos selecionados. Foram, então, selecionados 41 artigos para revisão. Outros artigos foram identificados pela revisão das referências dos artigos selecionados através da pesquisa, sendo que, pela sua relevância, foram incluídos e revistos. Para além disso, também foi pesquisada informação relevante ao tema em questão em sítios da internet de entidades internacionais.

Resultados

Definição

A definição de um caso de SCT, segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), é obtida pela conjugação de fatores clínicos e laboratoriais (ver Tabelas 1 e 2).^{13,14} O SCT associado à menstruação é assim definido quando este ocorre durante o cataménio ou 2 a 3 dias antes ou após do mesmo.¹²

Tabela 1 – Definição do CDC de síndrome de choque tóxico estafilocócico (adaptado)

Manifestações clínicas:
<ul style="list-style-type: none">• Febre: temperatura igual ou superior a 38.9 °C;
<ul style="list-style-type: none">• Exantema: eritema macular difusa;
<ul style="list-style-type: none">• Descamação cutânea: 1 a 2 semanas após o aparecimento do <i>rash</i>;
<ul style="list-style-type: none">• Hipotensão: pressão arterial sistólica inferior ou igual a 90 mmHg nos adultos ou inferior ao percentil 5 para a idade para crianças com menos de 16 anos;
<ul style="list-style-type: none">• Envolvimento multiorgânico (três ou mais dos seguintes sistemas orgânicos):<ul style="list-style-type: none">- Gastrointestinal: vômitos ou diarreia <i>ad initium</i>;- Muscular: mialgias graves ou uma elevação do valor da creatinina cinase 2 vezes superior ou igual ao limite superior do normal;- Membranas mucosas: hiperemia vaginal, orofaríngea ou conjuntival;- Renal: azoto ureico no sangue (BUN) ou creatinina aumentados 2 vezes ou mais em relação ao limite superior do normal ou piúria no sedimento urinário (5 leucócitos ou mais por campo de grande ampliação) na ausência de infeção do trato urinário;- Hepático: Valores de bilirrubina total, alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) aumentados em 2 vezes ou mais o limite superior do normal;- Hematológico: plaquetas inferiores a 100.000/mm³;- Sistema nervoso central: desorientação ou alterações do estado de consciência sem sinais neurológicos focais na ausência de febre e hipotensão;
CrITÉRIOS laboratoriais
Resultados negativos nos seguintes testes (se obtidos):
<ul style="list-style-type: none">• Hemoculturas ou culturas de líquido cefalorraquidiano (podem ser positivas para o <i>Staphylococcus aureus</i>);
<ul style="list-style-type: none">• Serologias negativas para febre macular das montanhas rochosas (febre escarotodular em Portugal), leptospirose ou sarampo.
Classificação dos casos:
<ul style="list-style-type: none">• Prováveis – caso que cumpre os critérios laboratoriais e em que 4 dos 5 critérios clínicos descritos se encontram presentes.
<ul style="list-style-type: none">• Confirmados – caso que cumpre os critérios laboratoriais e todos os 5 critérios clínicos descritos, incluindo a descamação da pele, com exceção dos pacientes que morrem antes da mesma ocorrer.

Tabela 2 – Definição do CDC de síndrome de choque tóxico estreptocócico (adaptado)

Manifestações clínicas:
<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão: pressão arterial sistólica inferior ou igual a 90 mmHg nos adultos ou inferior ao percentil 5 para a idade para crianças com menos de 16 anos; • Envolvimento multiorgânico caracterizado por 2 ou mais dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> - Renal: creatinina igual ou superior a 2 mg/dL nos adultos ou aumentada 2 vezes ou mais o limite superior do normal para a idade. Em pacientes com doença renal pré-existente, considera-se um aumento superior a 2 vezes o valor basal de creatinina; - Coagulopatia: Plaquetas iguais ou inferiores a 100.000/mm³ ou coagulação intravascular disseminada, definida por tempos aumentados de coagulação, valores de fibrinogénio baixos e a presença de produtos de degradação da fibrina; - Hepático: Valores de bilirrubina total, alanina aminotransferase (ALT) ou aspartato aminotransferase (AST) aumentados em 2 vezes ou mais o limite superior do normal para a idade. Em pacientes com doença hepática pré-existente considera-se um aumento superior a 2 vezes os valores basais; - Síndrome de dificuldade respiratória aguda: definido pelo aparecimento súbito de infiltrados pulmonares difusos e hipoxemia na ausência de insuficiência cardíaca ou de evidência de <i>leak</i> capilar difuso manifestado por edema generalizado de início súbito, derrame pleural ou ascite com hipoalbuminemia; - Um exantema macular eritematoso generalizado que pode descamar; - Necrose de tecidos moles, incluindo fascíte necrotizante, miosite ou gangrena.
Crítérios laboratoriais:
<ul style="list-style-type: none"> • Isolamento de <i>Streptococcus</i> do grupo A
Classificação dos casos:
<ul style="list-style-type: none"> • Prováveis – um caso que cumpre os critérios clínicos na ausência de outra etiologia que possa explicar o quadro clínico e isolamento de <i>Streptococcus</i> do grupo A de um local não estéril.
<ul style="list-style-type: none"> • Confirmados – um caso que cumpre os critérios clínicos e com o isolamento de <i>Streptococcus</i> do grupo A de um local normalmente estéril (sangue, líquido cefalorraquidiano ou, menos comumente, líquido sinovial, pleurítico ou pericárdico).

Epidemiologia

Um estudo retrospectivo realizado no Colorado, que analisou o período de 1993-2006, demonstrou que os SCT representaram 27,3% de todos os casos de choque séptico identificados. Dos 782 casos de SCT reportados, 84,5% eram estafilocócicos e 15,5% eram estreptocócicos.¹⁵

Síndrome de choque tóxico estafilocócico

O síndrome de choque tóxico estafilocócico foi descrito pela primeira vez em 1978 e ganhou notoriedade no início da década de 80 com a associação ao uso de tampões com grande capacidade de absorção em mulheres jovens previamente saudáveis.³ Durante este período a incidência máxima variou entre 6,2 e 12,3 casos por 100.000 pessoas por ano.¹⁶ Após as mudanças nos tampões e com o aconselhamento quanto ao seu uso, a incidência caiu para 1,4 casos por 100.000 pessoas por ano.¹⁷

Dados de um estudo da área metropolitana de *Minneapolis–Saint Paul* sugeriram um aumento da incidência de casos de síndrome de choque tóxico estafilocócico no período de 2000-2003, sendo que a incidência aumentou de 0,8 casos por 100.000 habitantes em 2000 para 3,4 casos por 100.000 habitantes em 2003.¹⁸ No entanto, um estudo retrospectivo do período de 2000-2006, realizado na mesma área dos Estados Unidos da América, não observou esse mesmo aumento. A incidência do SCT foi de 0,52 casos por 100.000 habitantes, sendo que no SCT associado à menstruação a incidência foi de 0,69 casos por 100.000 habitantes e no SCT não associado à menstruação a incidência foi de 0,32 casos por 100.000 habitantes. Esta incidência aproxima-se mais do valor reportado noutros estudos.¹⁵ A idade média dos 61 casos identificados foi de 21,4 anos. Dos 61 casos de SCT, 33 estavam associados à menstruação e 28 não estavam, sendo que os primeiros tinham tendencialmente menor idade e menos comorbilidades. Para além disso, os casos associados à menstruação tiveram um tempo de hospitalização mais curto (5 dias vs 11 dias). Apesar de a incidência de SCT não ter aumentado, a prevalência de estirpes de MRSA causadoras da doença aumentou.¹⁹

Embora a colonização vaginal por *Staphylococcus aureus* tenha aumentado de 12% (nos anos de 1980-1981) para 23% (nos anos de 2003-2005), a colonização por *Staphylococcus aureus* produtoras da *toxic shock syndrome toxin 1* (TSST-1) manteve-se estável nos 4%.²⁰

Um estudo realizado em França identificou 55 casos de síndrome de choque tóxico estafilocócico entre 2003 e 2006, sendo que a taxa de mortalidade foi de 22% no grupo sem associação com a menstruação, enquanto no grupo com associação à menstruação esta taxa foi nula.²¹

Síndrome de choque tóxico estreptocócico

Estudos realizados na Europa e nos Estados Unidos da América reportaram incidências de infecção invasiva por *Streptococcus* do grupo A entre 2,8 e 6,3 casos por 100.000 habitantes/ano, com maior incidência em crianças e em idosos. Entre 3% a 20% dos casos desenvolveram SCT estreptocócico, com predominância na idade adulta, sendo que a taxa de mortalidade variou entre 12,5% e 44%.²²⁻²⁶ A incidência das infeções graves por *Streptococcus* do grupo A seguiu um padrão sazonal, sendo superior na primavera e inverno e inferior no verão e outono.²²

O tempo médio de hospitalização foi duas vezes superior nos doentes com SCT comparativamente com os doentes com outras infeções invasivas por *Streptococcus* do grupo A.²³

Os pacientes que desenvolveram SCT tinham mais frequentemente associadas outras comorbilidades. Nos adultos estas comorbilidades eram a doença cardíaca, hepática e renal, a depressão, a diabetes, bem como, o abuso etílico e de drogas. Nas crianças o SCT associou-se mais a distúrbios metabólicos. Para além disso, os pacientes com SCT também tinham maior probabilidade de terem bacteriemia e fascíte necrotizante.²⁴

Os genes codificadores de proteínas de superfície M mais frequentemente identificados das estirpes de *Streptococcus* do Grupo A foram os emm1, emm3, emm12, emm 28, emm 82, emm 89.^{23,25,26} A presença do gene emm1 associou-se a uma maior frequência de SCT, bem como, a uma maior taxa de mortalidade.^{23,25}

Os genes codificadores de superantígenos speA, speB, speC e ssa foram detectados, respectivamente, em 37%, 100%, 49% e 12% das estirpes. O gene speA foi o mais associado ao SCT e a uma maior taxa de mortalidade.²⁵

Fisiopatologia

As toxinas bacterianas são o pilar da patogênese dos SCT estafilocócico e estreptocócico, agindo como superantígenos. Os superantígenos são toxinas proteicas que partilham a capacidade de desencadear a ativação excessiva e não convencional de células T com a consequente ativação de outros tipos celulares e com a libertação de citocinas e quimiocinas.²⁷

Os superantígenos estafilocócicos e estreptocócicos identificados são proteínas de cadeia simples expressas como precursores moleculares, que são posteriormente clivados, de modo a libertar a toxina extracelular funcional.²⁸ A estrutura e função dos superantígenos do *Staphylococcus Aureus* e do *Streptococcus Pyogenes* são os melhores caracterizados, podendo o tamanho molecular variar entre 19 e 30 kDa.^{12,29,30} Estas proteínas são particularmente resistentes ao calor, à proteólise pela tripsina e pela pepsina, ao ácido gástrico e à dessecação.

12

Os superantígenos produzidos pelo *Staphylococcus aureus* são o TSST-1, as enterotoxinas estafilocócicas (SEs) (serotipos A, Bn, Cn, [n refere-se a múltiplas variantes] D, E e G) e os superantígenos SE-like (SE-I) (serotipos H, I e J ao X). O *Streptococcus* do grupo A pode produzir 11 superantígenos distintos, incluindo as exotoxinas pirogênicas estreptocócicas (Spe) (serotipos A, C e G ao M), o superantígeno estreptocócico (SSA) e a exotoxina mitogénica estreptocócica Zn (SMEZn).¹²

Os superantígenos necessitam de penetrar a barreira mucosa e aceder à submucosa para despoletarem o SCT. No SCT associado à menstruação, o TSST-1 liga-se às células epiteliais vaginais, estimulando a produção de quimiocinas pró-inflamatórias. As citolisinas, particularmente a α -toxina, são necessárias para facilitar este processo, através da sua ação citotóxica e pró-inflamatória. As quimiocinas libertadas, tais como a IL-8 e a *macrophage inflammatory protein-3 alpha* (MIP-3a), recrutam, consequentemente, as células do sistema imunológico inato e adaptativo para a submucosa. Estas células tornam-se ativas, exacerbando a inflamação e causando a rutura da barreira. Assim, no SCT associado à menstruação, a barreira mucosa vaginal é completamente quebrada e torna-se permeável ao TSST-1. O acesso do TSST-1 à submucosa permite, então, a interação com as células T e os macrófagos, que despoletam a ativação massiva de citocinas.³¹

Na ativação imunitária convencional, os antígenos são processados pelas células apresentadoras de antígenos, tais como os monócitos, em fragmentos peptídicos que se ligam à molécula do MHC de classe II, de modo a serem apresentados à superfície das células T. Consequentemente, as células T só são ativadas, se reconhecerem a molécula do MHC de classe II através da ligação ao CD4 e do peptídeo específico que é apresentado. Deste modo, só uma pequena porção das células T presentes no hospedeiro (<0,01%) são ativadas.³⁰

Contrariamente à apresentação antigénica supracitada, no SCT, os superantígenos ligam-se a sítios diferentes da zona convencional de ligação dos peptídeos, principalmente à região variável da cadeia beta ($V\beta$) do recetor das células T (TCR), embora haja alguns superantígenos que se ligam à cadeia α do TCR.^{32,33} Assim, a ligação dos superantígenos às células T ativa cerca de 20% a 30% destas células (vs <0,01% da apresentação antigénica convencional).^{30,34,35}

A interação dos superantígenos com as regiões $V\beta$ do TCR induz a expressão clonal de células T que possuem padrões específicos $V\beta$ do TCR para cada superantígeno. Deste modo, a identificação do padrão ou padrões $V\beta$ do TCR permite, não só, a deteção do superantígeno em

causa, mas também, pode ser útil como uma ferramenta de diagnóstico. Verificou-se, por exemplo, que a produção do padrão V β 2 do TCR está associada ao TSST-1, sendo específica desta. A identificação destes padrões poderiam permitir um diagnóstico mais célere e, consequentemente, um início mais precoce do tratamento.³⁶

Quando ocorre a ligação dos superantigénios ao TCR e à molécula do MHC de classe II, há um rápido aumento na produção de citocinas por parte das células T (linfotóxina α , interleucina 2 e interferão-gama) e das células apresentadoras de antígenos (TNF, interleucina 1 β e interleucina 6), provavelmente correlacionado à ativação do fator de transcrição NF κ B.³⁷ O NF κ B tem um papel central na iniciação e na expansão da resposta inflamatória, na ativação da coagulação e no desenvolvimento da disfunção multiorgânica, de tal modo que, o grau de ativação deste fator de transcrição se correlaciona com a mortalidade.^{38, 39} A produção excessiva e descoordenada das citocinas pró-inflamatórias, em particular do TNF- α , é responsável por muitas das características clínicas do SCT.³⁰

A defesa contra estes superantigénios depende da capacidade do hospedeiro de neutralizar os mesmos. A maioria dos indivíduos são expostos aos superantigénios quando jovens e já possuem anticorpos para estas proteínas aos 20 anos de idade, estando, deste modo, protegidos. No entanto, cerca de 20% das pessoas nos Estados Unidos da América nunca desenvolvem anticorpos para estes superantigénios. Esta população torna-se especialmente suscetível ao SCT e permanece assim, mesmo após exposições repetidas, pois não consegue desenvolver imunidade após a recuperação da doença.^{40,41}

As estirpes de *Staphylococcus aureus* produtoras de TSST-1 só produzem quantidades suficientes de toxina quando crescem em condições favoráveis, tais como, um pH neutro, uma grande concentração de proteínas e uma concentração de oxigénio e dióxido de carbono elevada.⁴¹

Clínica

SCT estafilocócico

A apresentação clínica inicial do SCT estafilocócico não é específica, uma vez que os sinais como a febre, os sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia), as mialgias, a confusão e a hipotensão refratária tornam difícil a diferenciação com o choque séptico e outras doenças, tais como a febre macular das montanhas rochosas (escaro-nodular em Portugal), a rubéola, a leptospirose, exantemas virais e a toxicidade farmacológica.^{42,43}

Após o aparecimento dos primeiros sintomas do SCT, a progressão da doença é rápida, podendo a disfunção multiorgânica desenvolver-se em 8 a 12 horas.⁴⁴

Os sintomas gastrointestinais, tais como os vômitos e a diarreia, são provavelmente causados por um efeito direto das toxinas no trato gastrointestinal. No entanto, a maior parte das manifestações do SCT são causadas como resultado da atividade superantigénica. A combinação da hipotensão, do aumento da permeabilidade capilar e do efeito direto das toxinas e das citocinas inflamatórias culmina na disfunção multiorgânica. A disfunção miocárdica é comum e a infiltração mononuclear perivascular e o edema tecidual, tipicamente encontrados em casos de SCT, sugerem um efeito tóxico direto no músculo cardíaco. As manifestações no sistema nervoso central são o resultado do edema cerebral e podem evoluir para convulsões ou coma, se o tratamento não for instituído precocemente.⁴⁴ O desenvolvimento, nas horas iniciais, de um *rash* macular difuso e de hiperemia das mucosas (conjuntival, orofaríngea e/ou vaginal) pode alertar o médico para a possibilidade de SCT. A descamação cutânea das mãos e pés é típica do SCT e ocorre, geralmente, 10 a 21 dias após a instalação da doença.^{42,44}

Os achados clínicos do SCT associado à menstruação são, na maior parte dos casos, idênticos aos do SCT não associado à menstruação. No entanto, os pacientes com SCT não associado à menstruação têm maior probabilidade de terem uma infeção nosocomial, de terem feito

antibioterapia prévia, de desenvolverem febre e *rash* mais precocemente no curso da doença e de terem complicações renais e do sistema nervoso central. ⁴⁴

SCT estreptocócico

A apresentação clínica do SCT estreptocócico é semelhante à do SCT estafilocócico, no entanto verificam-se algumas diferenças. ⁴⁵⁻⁴⁸ O SCT estreptocócico pode apresentar-se com exantema tipicamente com um padrão escarlatiniforme, embora menos frequentemente do que no SCT estafilocócico. Por outro lado, é mais comum o aparecimento de vesículas e de bolhas no local da infeção, sendo que a presença de bolhas violáceas é um sinal de mau prognóstico e indicativo de fascíte necrotizante. ^{42,45} O sintoma mais comumente presente é a dor, que pode ser intensa, súbita e pode estar presente antes do início dos sintomas. A dor envolve tipicamente uma extremidade, mas também pode mimetizar peritonite, doença inflamatória pélvica, pneumonia, enfarte agudo do miocárdio ou pericardite. ^{45,49} Na fascíte necrotizante estreptocócica a dor desproporcional ao exame físico é um achado característico e pode estar presente no SCT estreptocócico decorrente da fascíte necrotizante. O SCT estreptocócico ocorre em cerca de metade dos doentes com fascíte necrotizante por este agente. ⁴² O primeiro sinal clínico é a febre, no entanto, em cerca de 10% dos doentes, pode ocorrer hipotermia. ⁴⁵

Em casos de vaginite, o corrimento vaginal é abundante, de cor amarelada e seropurulento. Este corrimento pode ser associado, nalguns casos, a irritação ou dor vulvar, prurido e dispareunia. Ao exame físico, os genitais externos e a vagina podem apresentar eritema, edema e dor à palpação. ⁴⁶

O SCT estreptocócico ocorre quase sempre como resultado de uma infeção invasiva e, por isso, as hemoculturas são positivas em até 90% dos casos, contrariamente ao que se verifica no SCT estafilocócico (5% nos associados à menstruação e 50% nos sem associação com a menstruação). ⁴²

Tratamento

O tratamento começa com a avaliação inicial de potenciais fontes de infecção de modo a garantir o controlo do foco da infecção. É necessária a realização de um exame vaginal e orofaríngeo, a remoção de tampões ou de outros dispositivos (como os diafragmas contraceptivos) e as culturas de *Staphylococcus aureus* e de *Streptococcus* beta-hemolíticos, principalmente os do grupo A. A intervenção cirúrgica precoce é extremamente importante, particularmente em casos de SCT estreptocócico, podendo ser necessário o desbridamento cirúrgico ou a drenagem dos abscessos.

12,42, 50

Todos os doentes com SCT necessitam de medidas gerais de suporte. O tratamento de suporte da hipotensão reveste-se de grande importância. Os doentes podem precisar de grandes quantidades de fluídos intravenosos, vasopressores e do controlo da insuficiência renal aguda, da síndrome de dificuldade respiratória aguda, da coagulação intravascular disseminada e da falência miocárdica. A função renal deve ser mantida, pois esta parece ser a principal via de eliminação dos superantigénios.^{12,42}

Quando há a suspeita de SCT, a antibioterapia empírica deve ser, inicialmente, de largo espectro. Posteriormente, aquando da identificação do microrganismo causador, a antibioterapia deve ser dirigida ao mesmo. A opinião de especialistas sugere o uso da vancomicina associada à clindamicina como um possível tratamento no SCT estafilocócico. A flucloxacilina é uma boa escolha para o SCT estafilocócico metilino-sensível, mas a combinação com a clindamicina, pode inibir a libertação de toxinas, reduzindo a produção de superantigénios.^{42, 50}

No SCT estreptocócico, o tratamento antibacteriano recomendado é a penicilina em conjunto com um inibidor da síntese proteica como a clindamicina, uma vez que se verificou uma diminuição da taxa de mortalidade em doentes tratados com este regime terapêutico. Para além disso, foi sugerida uma melhoria na sobrevida de pacientes tratados com imunoglobulinas

intravenosas. ⁵¹⁻⁵⁴ No entanto, um estudo recente não verificou o benefício destas imunoglobulinas na taxa de mortalidade e no tempo de hospitalização em doentes com SCT. ⁵⁵

Embora não haja informação suficiente a apoiar o uso de corticosteróides no tratamento do SCT, existem alguns estudos que sugerem a sua eficácia, pela redução da gravidade da doença e a duração da febre, se administrados até 2 ou 3 dias após a instalação do quadro clínico. ^{56,57}

Após a recuperação da doença, os doentes podem não desenvolver anticorpos neutralizantes, não se encontrando, por isso, protegidos dos SCT. ¹²

Discussão

O diagnóstico atempado dos SCT é fulcral para garantir que o tratamento é iniciado o mais cedo possível, uma vez que, as altas taxas de mortalidade e morbidade associadas ao SCT podem ser atribuídas ao reconhecimento e, consequente, tratamento tardio do mesmo. A definição de casos estabelecida pelo CDC é mais direcionada para a investigação, não sendo ideal para o diagnóstico clínico, pois alguns dos critérios só podem ser cumpridos *a posteriori*. Por isso, é necessário que haja um elevado índice de suspeição em doentes com um quadro compatível com SCT.

Devido à baixa incidência de SCT torna-se difícil que os estudos realizados consigam provar a eficácia terapêutica dos possíveis tratamentos. Apesar do esforço empregue na investigação, ainda não foi descoberto nenhum tratamento que conseguisse neutralizar completamente a ativação das células T pelos superantígenos. Por isso, são necessários novos estudos que consigam definir concretamente a altura ideal do início do tratamento e quais as melhores opções terapêuticas, sendo importante o esclarecimento da eficácia das imunoglobulinas intravenosas.

Para o futuro, a investigação poderá passar, por exemplo, pela exploração do potencial terapêutico dos anticorpos monoclonais contra os superantígenos causadores de SCT, uma vez que já existem alguns estudos que comprovam, tanto *in vitro*, como em ratinhos, o benefício destes anticorpos na neutralização dos superantígenos.⁵⁸⁻⁶² Outra área de investigação que se demonstra promissora é a de produção de proteínas V β com alta afinidade para os superantígenos. Alguns estudos demonstraram a eficácia destas proteínas na neutralização dos superantígenos, tanto estafilocócicos (TSST-1, SEB, SEC), como estreptocócicos (SpeA), *in vitro* e em coelhos.⁶³⁻⁶⁵

Em relação aos *Streptococcus* do grupo B,C e G, que são também capazes de causar SCT, existe ainda pouca informação relativamente aos mesmos como causadores deste síndrome e ainda está por clarificar a extensão da produção de superantigénios destes microrganismos. No entanto, devido à presumível baixa incidência de SCT causado por estes patógenos, o seu estudo será mais difícil.

Conclusão

Em conclusão, a compreensão da fisiopatologia subjacente, um elevado índice de suspeição e o diagnóstico e a intervenção terapêutica atempados nos SCT são as melhores ferramentas disponíveis para combater a morbilidade e mortalidade destes síndromes. Para além disso, é necessário que se continue a investigação nesta área, particularmente, quanto ao tratamento do SCT.

Agradecimentos

Agradeço ao Doutor Sarmento pela orientação do trabalho e pela ajuda prestada e à minha família e à Susana por sempre me apoiarem.

Referências

1. Kotb M. Bacterial pyrogenic exotoxins as superantigens. *Clin Microbiol Rev.* 1995; 8:411–26.
2. Stevens FA. The occurrence of *Staphylococcus aureus* infection with a scarlatiniform rash. *JAMA.* 1927; 88:1957–8.
3. Todd J, Fishaut M, Kapral F, Welch T. Toxic-shock syndrome associated with phage group-I staphylococci. *Lancet.* 1978; 2:1116–8.
4. Shands KN, Schmid GP, Dan BB, Blum D, Guidotti RJ, Hargrett NT et al. Toxic-shock syndrome in menstruating women: association with tampon use and *Staphylococcus aureus* and clinical features in 52 cases. *N Engl J Med.* 1980; 303:1436–42.
5. Davis JP, Chesney PJ, Wand PJ, LaVenture M. Toxic-shock syndrome: epidemiologic features, recurrence, risk factors, and prevention. *N Engl J Med.* 1980; 303: 1429–35.
6. Schlievert PM, Osterholm MT, Kelly JA, Nishimura RD. Toxin and enzyme characterization of *Staphylococcus aureus* isolates from patients with and without toxic shock syndrome. *Ann Intern Med.* 1982; 96:937–40.
7. Bonventre PF, Linnemann C, Weckbach LS, Staneck JL, Buncher CR, Vigdorth E et al. Antibody responses to toxic shock-syndrome (TSS) toxin by patients with TSS and by healthy staphylococcal carriers. *J Infect Dis.* 1984; 150:662–6.
8. Cone LA, Woodward DR, Schlievert PM, Tomory GS. Clinical and bacteriologic observations of a toxic shock-like syndrome due to *Streptococcus pyogenes*. *N Engl J Med.* 1987; 317:146–9.
9. Stevens DL, Tanner MH, Winship J, Swarts R, Ries KM, Schlievert PM et al. Severe group A streptococcal infections associated with a toxic shock-like syndrome and scarlet fever toxin A. *N Engl J Med.* 1989; 321:1-7.
10. Hagiya H, Okita S, Kuroe Y, Nojima H, Otani S, Sugiyama J et al. A fatal case of streptococcal toxic shock syndrome due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* possibly caused by an intramuscular injection. *Intern Med.* 2013; 52(3):397-402
11. Al Akhrass F, Abdallah L, Berger S, Hanna R, Reynolds N, Thompson S et al. *Streptococcus agalactiae* toxic shock-like syndrome: two case reports and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2013; 92(1):10-4
12. Spaulding AR, Salgado-Pabón W, Kohler PL, Horswill AR, Leung DY, Schlievert PM. Staphylococcal and Streptococcal Superantigen Exotoxins. *Clin Microbiol Rev.* 2013; 26(3):422-47

13. Toxic Shock Syndrome (Other Than Streptococcal) (TSS) 2011 Centers for Disease Control and Prevention. Consultado a 17 de Março de 2018. Disponível em <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/toxic-shock-syndrome-other-than-streptococcal/case-definition/2011/>.
14. Streptococcal Toxic Shock Syndrome (STSS) (Streptococcus pyogenes) 2010 Case Definition. Centers for Disease Control and Prevention. Consultado a 17 de Março de 2018. Disponível em <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/streptococcal-toxic-shock-syndrome/case-definition/2010/>.
15. Smit MA, Nyquist AC, Todd JK. Infectious shock and toxic shock syndrome diagnoses in hospitals, Colorado, USA. *Emerg Infect Dis*. 2013; 19(11):1855-8
16. Hajjeh RA, Reingold A, Weil A, Shutt K, Schuchat A, Perkins BA. Toxic shock syndrome in the United States: surveillance update, 1979–1996. *Emerg Infect Dis*. 1999; 5: 807–10.
17. Todd J. Toxic Shock Syndrome. *Clin Microbiol Rev*. 1988; 1(4):432-46
18. Schlievert PM, Tripp TJ, Peterson ML. Reemergence of staphylococcal toxic shock syndrome in Minneapolis-St Paul, Minnesota, during the 2000–2003 surveillance period. *J Clin Microbiol*. 2004; 42: 2875–76.
19. DeVries AS, Leshner L, Schlievert PM, Rogers T, Villaume LG, Danila R, et al. Staphylococcal toxic shock syndrome 2000-2006: epidemiology, clinical features, and molecular characteristics. *PLoS One*. 2011; 6(8):e22997
20. Schlievert PM, Case LC, Strandberg KL, Tripp TJ, Lin Y-C, Peterson ML. Vaginal Staphylococcus aureus superantigen profile shift from 1980 and 1981 to 2003, 2004 and 2005. *J Clin Microbiol*. 2007; 45: 2704–07.
21. Descloux E, Perpoint T, Ferry T, Lina G, Bes M, Vandenesch F, et al. One in five mortality in nonmenstrual toxic shock syndrome versus no mortality in menstrual cases in a balanced French series of 55 cases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008; 27: 37–43.
22. Lamagni TL, Darenberg J, Luca-Harari B, Siljander T, Efstratiou A, Henriques-Normark B. Epidemiology of severe Streptococcus pyogenes disease in Europe. *J Clin Microbiol*. 2008; 46(7):2359-6
23. Rudolph K, Bruce MG, Bruden D, Zulz T, Reasonover A, Hurlburt D, et al. Epidemiology of Invasive Group A Streptococcal Disease in Alaska, 2001 – 2013. *J Clin Microbiol*. 2016; 54(1):134-41.
24. Stockmann C, Ampofo K, Hersh AL, Blaschke AJ, Kendall BA, Korgenski K et al. Evolving epidemiologic characteristics of invasive group a streptococcal disease in Utah, 2002-2010. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(4):479-87.

25. Lepoutre A, Doloy A, Bidet P, Leblond A, Perrocheau A, Bingen E et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pyogenes* infections in France in 2007. *J Clin Microbiol.* 2011; 49(12):4094-100.
26. Nelson GE, Pondo T, Toews KA, Farley MM, Lindegren ML, Lynfield R et al. Epidemiology of Invasive Group A Streptococcal Infections in the United States, 2005–2012. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(4):478-86.
27. White J, Herman A, Pullen A, Kubo R, Kappler J, Marrack P. The V beta-specific superantigen staphylococcal enterotoxin B: stimulation of mature T-cells and clonal deletion in neonatal mice. *Cell.* 1989; 56: 27-35.
28. Alouf JE, Muller-Alouf H. Staphylococcal and streptococcal superantigens: molecular, biological and clinical aspects. *Int J Med Microbiol.* 2003; 292: 429–40.
29. Igwe EI, Shewmaker PL, Facklam RR, Farley MM, van Beneden C, Beall B. Identification of superantigen genes *speM*, *ssa*, and *smeZ* in invasive strains of beta-hemolytic group C and G streptococci recovered from humans. *FEMS Microbiol Lett.* 2003; 229: 259–64.
30. Llewelyn M, Cohen J. Superantigens: microbial agents that corrupt immunity. *Lancet Infect Dis.* 2002; 2: 156–62.
31. Stach CS, Herrera A, Schlievert PM. Staphylococcal Superantigens Interact with Multiple Host Receptors to Cause Serious Diseases. *Immunol Res.* 2014; 59(1-3):177-81.
32. Marrack P, Kappler J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science.* 1990; 248: 705–11.
33. Pumphrey N, Vuidepot A, Jakobsen B, Forsberg G, Walse B, Lindkvist-Petersson K. Cutting edge: evidence of direct TCR alpha-chain interaction with superantigen. *J Immunol.* 2007; 179: 2700–04.
34. Herman A, Kappler JW, Marrack P, Pullen AM. Superantigens: mechanisms of T-cell stimulation and role in immune responses. *Annu Rev Immunol.* 1991; 9: 745–72.
35. McCormick JK, Yarwood JM, Schlievert PM. Toxic shock syndrome and bacterial superantigens: an update. *Annu Rev Microbiol.* 2001; 55: 77–104.
36. Ferry T, Thomas D, Perpoint T, Lina G, Monneret G, Mohammedi I et al. Analysis of superantigenic toxin V β -T-cell signatures produced during cases of staphylococcal toxic shock syndrome and septic shock. *Clin Microbiol Infect.* 2008; 14: 546–554.
37. Trede NS, Castigli E, Geha RS, Chatila T. Microbial superantigens induce NF-kappa B in the human monocytic cell line THP-1. *J Immunol.* 1993; 150: 5604–13.
38. Liu SF, Malik AB. NF- κ B activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006; 290: 622–45.
39. Zingarelli B. Nuclear factor- κ B. *Crit Care Med.* 2005; 33 (12 suppl): S414–16.

40. Kulhankova K, King J, Salgado-Pabón W. Staphylococcal toxic shock syndrome: superantigen-mediated enhancement of endotoxin shock and adaptive immune suppression. *Immunol Res.* 2014; 59(1-3):182-7.
41. Todd, JK. Toxic shock syndrome - evolution of an emerging disease. *Adv Exp Med Biol.* 2011; 697:175-81
42. Burnham JP, Kollef MH. Understanding toxic shock syndrome. *Intensive Care Med.* 2015; 41(9):1707-10.
43. Chesney PJ, Davis JP, Purdy WK, Wand PJ, Chesney RW. Clinical Manifestations of Toxic Shock Syndrome. *JAMA.* 1981; 246(7):741-8.
44. Murray RJ. Recognition and management of *Staphylococcus aureus* toxin-mediated disease. *Intern Med J.* 2005; 35 Suppl 2:S106-19.
45. Hung JA, Rajeev P. Streptococcal toxic shock syndrome following total thyroidectomy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2013; 95(7):457-60.
46. Hikone M, Kobayashi K, Washino T, Ota M, Sakamoto N, Iwabuchi S, et al. Streptococcal toxic shock syndrome secondary to group A *Streptococcus* vaginitis. *J Infect Chemother.* 2015; 21(12):873-6
47. Cho EE, Fernando D. Fatal streptococcal toxic shock syndrome from an intrauterine device. *J Emerg Med.* 2013; 44(4):777-80.
48. Antunes R, Diogo M, Carvalho A, Pimentel T, Oliveira J. *Streptococcus pyogenes* toxic-shock syndrome. *Acta Med Port.* 2011; 24 Suppl 3:617-20.
49. Stevens DL. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerg Infect Dis.* 1995; 1(3):69-78.
50. Wilkins AL, Steer AC, Smeesters PR, Curtis N. Toxic shock syndrome - the seven Rs of management and treatment. *J Infect.* 2017; 74 Suppl 1:S147-S152
51. Linnér A, Darenberg J, Sjölin J, Henriques-Normark B, Norrby-Teglund A. Clinical efficacy of polyspecific intravenous immunoglobulin therapy in patients with streptococcal toxic shock syndrome: a comparative observational study. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(6):851-7.
52. Carapetis JR, Jacoby P, Carville K, Ang SJ, Curtis N, Andrews R. Effectiveness of clindamycin and intravenous immunoglobulin, and risk of disease in contacts, in invasive group A streptococcal infections. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(3):358-65.
53. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A, Kotb M, Schwartz B, O'Rourke K et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome-a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis.* 1999; 28(4):800-7.

54. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(3):333-40.
55. Kadri SS, Swihart BJ, Bonne SL, Hohmann SF, Hennessy LV, Louras P et al. Impact of Intravenous Immunoglobulin on Survival in Necrotizing Fasciitis With Vasopressor-Dependent Shock: A Propensity Score-Matched Analysis From 130 US Hospitals. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(7):877-885.
56. Vergis N, Gorard DA. Toxic shock syndrome responsive to steroids. *J Med Case Rep*. 2007; 1:5.
57. Todd JK, Ressler M, Caston SA, Todd BH, Wiesenthal AM. Corticosteroid therapy for patients with toxic shock syndrome. *JAMA*. 1984; 252(24):3399-402.
58. Singh PK, Agrawal R, Kamboj DV, Gupta G, Boopathi M, Goel AK et al. Construction of a single-chain variable-fragment antibody against the superantigen Staphylococcal enterotoxin B. *Appl Environ Microbiol*. 2010; 76(24):8184-91.
59. Varshney AK, Wang X, Cook E, Dutta K, Scharff MD, Goger MJ et al. Generation, Characterization, and Epitope Mapping of Neutralizing and Protective Monoclonal Antibodies against Staphylococcal Enterotoxin B-induced Lethal Shock. *J Biol Chem*. 2011; 286(11):9737-47.
60. Tilahun ME, Rajagopalan G, Shah-Mahoney N, Lawlor RG, Tilahun AY, Xie C. Potent neutralization of staphylococcal enterotoxin B by synergistic action of chimeric antibodies. *Infect Immun*. 2010; 78(6):2801-11.
61. Dutta K, Varshney AK, Franklin MC, Goger M, Wang X, Fries BC et al. Mechanisms mediating enhanced neutralization efficacy of staphylococcal enterotoxin B by combinations of monoclonal antibodies. *J Biol Chem*. 2015; 290(11):6715-30.
62. Varshney AK, Wang X, Scharff MD, MacIntyre J, Zollner RS, Kovalenko OV et al. Staphylococcal Enterotoxin B-specific monoclonal antibody 20B1 successfully treats diverse *Staphylococcus aureus* infections. *J Infect Dis*. 2013; 208(12):2058-66.
63. Yang X, Buonpane RA, Moza B, Rahman AK, Wang N, Schlievert PM. Neutralization of Multiple Staphylococcal Superantigens by a Single-Chain Protein Consisting of Affinity-Matured, Variable Domain Repeats. *J Infect Dis*. 2008; 198(3):344-8.
64. Wang N, Mattis DM, Sundberg EJ, Schlievert PM, Kranz DM. A single, engineered protein therapeutic agent neutralizes exotoxins from both *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes*. *Clin Vaccine Immunol*. 2010; 17(11):1781-9.

65. Mattis DM, Spaulding AR, Chuang-Smith ON, Sundberg EJ, Schlievert PM, Kranz DM. Engineering a soluble high-affinity receptor domain that neutralizes staphylococcal enterotoxin C in rabbit models of disease. *Protein Eng Des Sel*. 2013; 26(2):133-42.

Anexos

Normas de Publicação da Acta Médica Portuguesa



Acta Médica Portuguesa's Publishing Guidelines

Conselho Editorial ACTA MÉDICA PORTUGUESA
Acta Med Port 2013, 5 de Novembro de 2013

1. MISSÃO

Publicar trabalhos científicos originais e de revisão na área biomédica da mais elevada qualidade, abrangendo várias áreas do conhecimento médico, e ajudar os médicos a tomar melhores decisões.

Para atingir estes objectivos a Acta Médica Portuguesa publica artigos originais, artigos de revisão, casos clínicos, editoriais, entre outros, comentando sobre os factores clínicos, científicos, sociais, políticos e económicos que afectam a saúde. A Acta Médica Portuguesa pode considerar artigos para publicação de autores de qualquer país.

2. VALORES

- Promover a qualidade científica.
- Promover o conhecimento e actualidade científica.
- Independência e imparcialidade editorial.
- Ética e respeito pela dignidade humana.
- Responsabilidade social.

3. VISÃO

Ser reconhecida como uma revista médica portuguesa de grande impacto internacional.

Promover a publicação científica da mais elevada qualidade privilegiando o trabalho original de investigação (clínico, epidemiológico, multicêntrico, ciência básica).

Constituir o fórum de publicação de normas de orientação.

Ampliar a divulgação internacional.

Lema: "Primum non nocere, primeiro a Acta Médica Portuguesa"

4. INFORMAÇÃO GERAL

A Acta Médica Portuguesa é a revista científica com revisão pelos pares (*peer-review*) da Ordem dos Médicos. É publicada continuamente desde 1979, estando indexada na PubMed / Medline desde o primeiro número. Desde 2010 tem Factor de Impacto atribuído pelo Journal Citation Reports - Thomson Reuters.

A Acta Médica Portuguesa segue a política do livre acesso. Todos os seus artigos estão disponíveis de forma integral, aberta e gratuita desde 1999 no seu site www.actamedicaportuguesa.com e através da Medline com interface PubMed.

A taxa de aceitação da Acta Médica Portuguesa é apro-

ximadamente de 55% dos mais de 300 manuscritos recebidos anualmente.

Os manuscritos devem ser submetidos *online* via "Submissões Online" <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

A Acta Médica Portuguesa rege-se de acordo com as boas normas de edição biomédica do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), do Committee on Publication Ethics (COPE), e do EQUATOR Network Resource Centre Guidance on Good Research Report (desenho de estudos).

A política editorial da Revista incorpora no processo de revisão e publicação as Recomendações de Política Editorial (*Editorial Policy Statements*) emitidas pelo Conselho de Editores Científicos (Council of Science Editors), disponíveis em <http://www.councilscienceeditors.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3331>, que cobre responsabilidades e direitos dos editores das revistas com arbitragem científica. Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade conjunta da Acta Médica Portuguesa e dos autores.

A Acta Médica Portuguesa reserva-se o direito de comercialização do artigo enquanto parte integrante da revista (na elaboração de separatas, por exemplo). O autor deverá acompanhar a carta de submissão com a declaração de cedência de direitos de autor para fins comerciais.

Relativamente à utilização por terceiros a Acta Médica Portuguesa rege-se pelos termos da licença *Creative Commons* 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

Após publicação na Acta Médica Portuguesa, os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados.

5. CRITÉRIO DE AUTORIA

A revista segue os critérios de autoria do "International Committee of Medical Journal Editors" (ICMJE).

Todos designados como autores devem ter participado significativamente no trabalho para tomar responsabilidade

pública sobre o conteúdo e o crédito da autoria.

Autores são todos que:

1. Têm uma contribuição intelectual substancial, directa, no desenho e elaboração do artigo
2. Participam na análise e interpretação dos dados
3. Participam na escrita do manuscrito, revendo os rascunhos; ou na revisão crítica do conteúdo; ou na aprovação da versão final

As condições 1, 2 e 3 têm de ser reunidas.

Autoria requer uma contribuição substancial para o manuscrito, sendo pois necessário especificar em carta de apresentação o contributo de cada autor para o trabalho.

Ser listado como autor, quando não cumpre os critérios de elegibilidade, é considerado fraude.

Todos os que contribuíram para o artigo, mas que não encaixam nos critérios de autoria, devem ser listados nos agradecimentos.

Todos os autores, (isto é, o autor correspondente e cada um dos autores) terão de preencher e assinar o “Formulário de Autoria” com a responsabilidade da autoria, critérios e contribuições; conflitos de interesse e financiamento e transferência de direitos autorais / *copyright*.

O autor Correspondente deve ser o intermediário em nome de todos os co-autores em todos os contactos com a Acta Médica Portuguesa, durante todo o processo de submissão e de revisão. O autor correspondente é responsável por garantir que todos os potenciais conflitos de interesse mencionados são correctos. O autor correspondente deve atestar, ainda, em nome de todos os co-autores, a originalidade do trabalho e obter a permissão escrita de cada pessoa mencionada na secção “Agradecimentos”.

6. COPYRIGHT / DIREITOS AUTORAIS

Quando o artigo é aceite para publicação é mandatório o envio via *e-mail* de documento digitalizado, assinado por todos os Autores, com a partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa.

O(s) Autor(es) deve(m) assinar uma cópia de partilha dos direitos de autor entre autores e a Acta Médica Portuguesa quando submetem o manuscrito, conforme minuta publicada em anexo:

Nota: Este documento assinado só deverá ser enviado quando o manuscrito for aceite para publicação.

Editor da Acta Médica Portuguesa

O(s) Autor(es) certifica(m) que o manuscrito intitulado: _____ (ref.

AMP _____) é original, que todas as afirmações apresentadas como factos são baseados na investigação do(s) Autor(es), que o manuscrito, quer em parte quer no todo, não infringe nenhum *copyright* e não viola nenhum direito da privacidade, que não foi publicado em parte ou no todo e que não foi submetido para publicação, no todo ou em parte, noutra revista, e que os Autores têm o direito ao *copyright*.

Todos os Autores declaram ainda que participaram no trabalho, se responsabilizam por ele e que não existe, da

parte de qualquer dos Autores conflito de interesses nas afirmações proferidas no trabalho.

Os Autores, ao submeterem o trabalho para publicação, partilham com a Acta Médica Portuguesa todos os direitos a interesses do *copyright* do artigo.

Todos os Autores devem assinar

Data: _____

Nome (maiúsculas): _____

Assinatura: _____

7. CONFLITOS DE INTERESSE

O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos Autores. Os Autores devem declarar potenciais conflitos de interesse. Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho.

Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse.

Essa informação não influenciará a decisão editorial mas antes da submissão do manuscrito, os autores têm que assegurar todas as autorizações necessárias para a publicação do material submetido.

Se os autores têm dúvidas sobre o que constitui um relevante interesse financeiro ou pessoal, devem contactar o editor.

8. CONSENTIMENTO INFORMADO e APROVAÇÃO ÉTICA

Todos os doentes (ou seus representantes legais) que possam ser identificados nas descrições escritas, fotografias e vídeos deverão assinar um formulário de consentimento informado para descrição de doentes, fotografia e vídeos. Estes formulários devem ser submetidos com o manuscrito.

A Acta Médica Portuguesa considera aceitável a omissão de dados ou a apresentação de dados menos específicos para identificação dos doentes. Contudo, não aceitaremos a alteração de quaisquer dados.

Os autores devem informar se o trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição de acordo com a declaração de Helsínquia.

9. LÍNGUA

Os artigos devem ser redigidos em português ou em inglês. Os títulos e os resumos têm de ser sempre em português e em inglês.

10. PROCESSO EDITORIAL

O autor correspondente receberá notificação da recepção do manuscrito e decisões editoriais por *email*.

Todos os manuscritos submetidos são inicialmente revistos pelo editor da Acta Médica Portuguesa. Os manuscritos são avaliados de acordo com os seguintes critérios: originalidade, actualidade, clareza de escrita, método de estudo apropriado, dados válidos, conclusões adequadas e apoiadas pelos dados, importância, com significância e

contribuição científica para o conhecimento da área, e não tenham sido publicados, na íntegra ou em parte, nem submetidos para publicação noutros locais.

A Acta Médica Portuguesa segue um rigoroso processo cego (*single-blind*) de revisão por pares (*peer-review*, externos à revista). Os manuscritos recebidos serão enviados a peritos das diversas áreas, os quais deverão fazer os seus comentários, incluindo a sugestão de aceitação, aceitação condicionada a pequenas ou grandes modificações ou rejeição. Na avaliação, os artigos poderão ser:

- a) aceites sem alterações;
- b) aceites após modificações propostas pelos consultores científicos;
- c) recusados.

Estipula-se para esse processo o seguinte plano temporal:

- Após a recepção do artigo, o Editor-Chefe, ou um dos Editores Associados, enviará o manuscrito a, no mínimo, dois revisores, caso esteja de acordo com as normas de publicação e se enquadre na política editorial. Poderá ser recusado nesta fase, sem envio a revisores.

- Quando receberem a comunicação de aceitação, os Autores devem remeter de imediato, por correio electrónico, o formulário de partilha de direitos que se encontra no *site* da Acta Médica Portuguesa, devidamente preenchido e assinado por todos os Autores.

- No prazo máximo de quatro semanas, o revisor deverá responder ao editor indicando os seus comentários relativos ao manuscrito sujeito a revisão, e a sua sugestão de quanto à aceitação ou rejeição do trabalho. O Conselho Editorial tomará, num prazo de 15 dias, uma primeira decisão que poderá incluir a aceitação do artigo sem modificações, o envio dos comentários dos revisores para que os Autores procedam de acordo com o indicado, ou a rejeição do artigo.

Os Autores dispõem de 20 dias para submeter a nova versão revista do manuscrito, contemplando as modificações recomendadas pelos peritos e pelo Conselho Editorial. Quando são propostas alterações, o autor deverá enviar, no prazo máximo de vinte dias, um *e-mail* ao editor respondendo a todas as questões colocadas e anexando uma versão revista do artigo com as alterações inseridas destacadas com cor diferente.

- O Editor-Chefe dispõe de 15 dias para tomar a decisão sobre a nova versão: rejeitar ou aceitar o artigo na nova versão, ou submetê-lo a um ou mais revisores externos cujo parecer poderá, ou não, coincidir com os resultantes da primeira revisão.

- Caso o manuscrito seja reenviado para revisão externa, os peritos dispõem de quatro semanas para o envio dos seus comentários e da sua sugestão quanto à aceitação ou recusa para publicação do mesmo.

- Atendendo às sugestões dos revisores, o Editor-Chefe poderá aceitar o artigo nesta nova versão, rejeitá-lo ou voltar a solicitar modificações. Neste último caso, os Autores dispõem de um mês para submeter uma versão revista, a qual poderá, caso o Editor-Chefe assim o determine, voltar

a passar por um processo de revisão por peritos externos.

- No caso da aceitação, em qualquer das fases anteriores, a mesma será comunicada ao Autor principal. Num prazo inferior a um mês, o Conselho Editorial enviará o artigo para revisão dos Autores já com a formatação final, mas sem a numeração definitiva. Os Autores dispõem de cinco dias para a revisão do texto e comunicação de quaisquer erros tipográficos. Nesta fase, os Autores não podem fazer qualquer modificação de fundo ao artigo, para além das correcções de erros tipográficos e/ou ortográficos de pequenos erros. Não são permitidas, nomeadamente, alterações a dados de tabelas ou gráficos, alterações de fundo do texto, etc.

- Após a resposta dos Autores, ou na ausência de resposta, após o decurso dos cinco dias, o artigo considera-se concluído.

- Na fase de revisão de provas tipográficas, alterações de fundo aos artigos não serão aceites e poderão implicar a sua rejeição posterior por decisão do Editor-Chefe.

Chama-se a atenção que a transcrição de imagens, quadros ou gráficos de outras publicações deverá ter a prévia autorização dos respectivos autores para dar cumprimento às normas que regem os direitos de autor.

11. PUBLICAÇÃO FAST-TRACK

A Acta Médica Portuguesa dispõe do sistema de publicação *Fast-Track* para manuscritos urgentes e importantes desde que cumpram os requisitos da Acta Médica Portuguesa para o *Fast-Track*.

- a) Os autores para requererem a publicação *fast-track* devem submeter o seu manuscrito em <http://www.actamedicaportuguesa.com/> “submeter artigo” indicando claramente porque consideram que o manuscrito é adequado para a publicação rápida. O Conselho Editorial tomará a decisão sobre se o manuscrito é adequado para uma via rápida (*fast-track*) ou para submissão regular;

- b) Verifique se o manuscrito cumpre as normas aos autores da Acta Médica Portuguesa e que contém as informações necessárias em todos os manuscritos da Acta Médica Portuguesa.

- c) O Gabinete Editorial irá comunicar, dentro de 48 horas, se o manuscrito é apropriado para avaliação *fast-track*. Se o Editor-Chefe decidir não aceitar a avaliação *fast-track*, o manuscrito pode ser considerado para o processo de revisão normal. Os autores também terão a oportunidade de retirar a sua submissão.

- d) Para manuscritos que são aceites para avaliação *fast-track*, a decisão Editorial será feita no prazo de 5 dias úteis.

- e) Se o manuscrito for aceite para publicação, o objectivo será publicá-lo, online, no prazo máximo de 3 semanas após a aceitação.

12. REGRAS DE OURO ACTA MÉDICA PORTUGUESA

- a) O editor é responsável por garantir a qualidade da revista e que o que publica é ético, actual e relevante para os leitores.

- b) A gestão de reclamações passa obrigatoriamente pelo editor-chefe e não pelo bastonário.
- c) O peer review deve envolver a avaliação de revisores externos.
- d) A submissão do manuscrito e todos os detalhes associados são mantidos confidenciais pelo corpo editorial e por todas as pessoas envolvidas no processo de peer-review.
- e) A identidade dos revisores é confidencial.
- f) Os revisores aconselham e fazem recomendações; o editor toma decisões.
- g) O editor-chefe tem total independência editorial.
- h) A Ordem dos Médicos não interfere directamente na avaliação, selecção e edição de artigos específicos, nem directamente nem por influência indirecta nas decisões editoriais.
- i) As decisões editoriais são baseadas no mérito de trabalho submetido e adequação à revista.
- j) As decisões do editor-chefe não são influenciadas pela origem do manuscrito nem determinadas por agentes exteriores.
- k) As razões para rejeição imediata sem peer review externo são: falta de originalidade; interesse limitado para os leitores da Acta Médica Portuguesa; conter graves falhas científicas ou metodológicas; o tópico não é coberto com a profundidade necessária; é preliminar de mais e/ou especulativo; informação desactualizada.
- l) Todos os elementos envolvidos no processo de peer review devem actuar de acordo com os mais elevados padrões éticos.
- m) Todas as partes envolvidas no processo de peer review devem declarar qualquer potencial conflito de interesses e solicitar escusa de rever manuscritos que sintam que não conseguirão rever objectivamente.

13. NORMAS GERAIS

ESTILO

Todos os manuscritos devem ser preparados de acordo com o “AMA Manual of Style”, 10th ed. e/ou “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”.

Escreva num estilo claro, directo e activo. Geralmente, escreva usando a primeira pessoa, voz activa, por exemplo, “Analisámos dados”, e não “Os dados foram analisados”. Os agradecimentos são as excepções a essa directriz, e deve ser escrito na terceira pessoa, voz activa; “Os autores gostariam de agradecer”. Palavras em latim ou noutra língua que não seja a do texto deverão ser colocadas em itálico.

Os componentes do manuscrito são: Página de Título, Resumo, Texto, Referências, e se apropriado, legendas de figuras. Inicie cada uma dessas secções em uma nova página, numeradas consecutivamente, começando com a página de título.

Os formatos de arquivo dos manuscritos autorizados incluem o *Word* e o *WordPerfect*. Não submeta o manuscrito em formato PDF.

SUBMISSÃO

Os manuscritos devem ser submetidos online, via “Submissão Online” da Acta Médica Portuguesa <http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/about/submissions#onlineSubmissions>.

Todos os campos solicitados no sistema de submissão online terão de ser respondidos.

Após submissão do manuscrito o autor receberá a confirmação de recepção e um número para o manuscrito.

Na primeira página/ página de título:

- a) Título em **português e inglês**, conciso e descritivo
- b) Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) com os títulos académicos e/ou profissionais e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país)
- c) Subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho
- d) Morada e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito
- e) Título breve para cabeçalho

Na segunda página

- a) Título (sem autores)
- b) Resumo em **português e inglês**. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. Os resumos não podem remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.
- c) Palavras-chave (*Keywords*). Um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>, devem seguir-se ao resumo.

Na terceira página e seguintes:

■ Editoriais:

Os Editoriais serão apenas submetidos por convite do Editor. Serão comentários sobre tópicos actuais. Não devem exceder as 1.200 palavras nem conter tabelas/figuras e terão um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

■ Perspectiva:

Artigos elaborados apenas por convite do Conselho Editorial. Podem cobrir grande diversidade de temas com interesse nos cuidados de saúde: problemas actuais ou emergentes, gestão e política de saúde, história da medicina, ligação à sociedade, epidemiologia, etc.

Um Autor que deseje propor um artigo desta categoria deverá remeter previamente ao Editor-Chefe o respectivo resumo, indicação dos autores e título do artigo para avaliação.

Deve conter no máximo 1200 palavras (excluindo as referências e as legendas) e até 10 referências bibliográficas. Só pode conter uma tabela ou uma figura. Não precisa de resumo.

■ Artigos Originais:

O texto deve ser apresentado com as seguintes secções: Introdução (incluindo Objectivos), Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os Artigos Originais não deverão exceder as 4.000 palavras, excluindo referências e ilustrações. Deve ser acompanhado de ilustrações, com um máximo de 6 figuras/tabelas e 60 referências bibliográficas.

O resumo dos artigos originais não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

A Acta Médica Portuguesa, como membro do ICMJE, exige como condição para publicação, o registo de todos os ensaios num registo público de ensaios aceite pelo ICMJE (ou seja, propriedade de uma instituição sem fins lucrativos e publicamente acessível, por ex. clinicaltrials.gov). Todos os manuscritos reportando ensaios clínicos têm de seguir o CONSORT *Statement* <http://www.consort-statement.org/>.

Numa revisão sistemática ou meta-análise de estudos randomizados siga as PRISMA *guidelines*.

Numa meta-análise de estudos observacionais, siga as MOOSE *guidelines* e apresente como um ficheiro complementar o protocolo do estudo, se houver um.

Num estudo de precisão de diagnóstico, siga as STARD *guidelines*.

Num estudo observacional, siga as STROBE *guidelines*.

Num *Guideline* clínico incentivamos os autores a seguir a GRADE *guidance* para classificar a evidência.

■ Artigos de Revisão:

Destinam-se a abordar de forma aprofundada, o estado actual do conhecimento referente a temas de importância. Estes artigos serão elaborados a convite da equipa editorial, contudo, a título excepcional, será possível a submissão, por autores não convidados (com ampla experiência no tema) de projectos de artigo de revisão que, julgados relevantes e aprovados pelo editor, poderão ser desenvolvidos e submetidos às normas de publicação.

Comprimento máximo: 3500 palavras de texto (não incluindo resumo, legendas e referências). Não pode ter mais do que um total de 4 tabelas e / ou figuras, e não mais de 50-75 referências.

O resumo dos artigos de revisão não deve exceder as 250 palavras e serão estruturados (com cabeçalhos: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão).

■ Caso Clínico:

O relato de um caso clínico com justificada razão de publicação (raridade, aspectos inusitados, evoluções atípicas, inovações terapêuticas e de diagnóstico, entre outras). As secções serão: Introdução, Caso Clínico, Discussão, Bibliografia.

O texto não deve exceder as 1.000 palavras e 15 refe-

rências bibliográficas. Deve ser acompanhado de figuras ilustrativas. O número de tabelas/figuras não deve ser superior a 5.

Inclua um resumo não estruturado que não exceda 150 palavras, que sumarie o objectivo, pontos principais e conclusões do artigo.

■ Imagens em Medicina (Imagem Médica):

A Imagem em Medicina é um contributo importante da aprendizagem e da prática médica. Poderão ser aceites imagens clínicas, de imagiologia, histopatologia, cirurgia, etc. Podem ser enviadas até duas imagens por caso.

Deve incluir um título com um máximo de oito palavras e um texto com um máximo de 150 palavras onde se dê informação clínica relevante, incluindo um breve resumo do historial do doente, dados laboratoriais, terapêutica e condição actual. Não pode ter mais do que três autores e cinco referências bibliográficas. Não precisa de resumo.

Só são aceites fotografias originais, de alta qualidade, que não tenham sido submetidas a prévia publicação. Devem ser enviados dois ficheiros: um com a qualidade exigida para a publicação de imagens e outra que serve apenas para referência em que o topo da fotografia deve vir indicado com uma seta. Para informação sobre o envio de imagens digitais, consulte as «Normas técnicas para a submissão de figuras, tabelas ou fotografias».

■ Guidelines / Normas de orientação:

As sociedades médicas, os colégios das especialidades, as entidades oficiais e / ou grupos de médicos que desejem publicar na Acta Médica Portuguesa recomendações de prática clínica, deverão contactar previamente o Conselho Editorial e submeter o texto completo e a versão para ser publicada. O Editor-Chefe poderá colocar como exigência a publicação exclusiva das recomendações na Acta Médica Portuguesa.

Poderá ser acordada a publicação de uma versão resumida na edição impressa cumulativamente à publicação da versão completa no *site* da Acta Médica Portuguesa.

■ Cartas ao Editor:

Devem constituir um comentário a um artigo da Acta Med Port ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 400 palavras, nem conter mais de uma ilustração e ter um máximo de 5 referências bibliográficas. Não precisam de resumo.

Deve seguir a seguinte estrutura geral: Identificar o artigo (torna-se a referência 1); Dizer porque está a escrever; fornecer evidência (a partir da literatura ou a partir de uma experiência pessoal) fornecer uma súmula; citar referências.

A(s) resposta(s) do(s) Autor(es) devem observar as mesmas características.

Uma Carta ao editor discutindo um artigo recente da Acta Med Port terá maior probabilidade de aceitação se for submetida quatro semanas após a publicação do artigo.

Abreviaturas: Não use abreviaturas ou acrónimos no título nem no resumo, e limite o seu uso no texto. O uso de acrónimos deve ser evitado, assim como o uso excessivo e desnecessário de abreviaturas. Se for imprescindível recorrer a abreviaturas não consagradas, devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parênteses. Não coloque pontos finais nas abreviaturas.

Unidades de Medida: As medidas de comprimento, altura, peso e volume devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais.

As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg).

Para mais informação consulte a tabela de conversão “Units of Measure” no *website* da AMA Manual Style.

Nomes de Medicamentos, Dispositivos ou outros Produtos: Use o nome não comercial de medicamentos, dispositivos ou de outros produtos, a menos que o nome comercial seja essencial para a discussão.

IMAGENS

Numere todas as imagens (figuras, gráficos, tabelas, fotografias, ilustrações) pela ordem de citação no texto.

Inclua um título/legenda para cada imagem (uma frase breve, de preferência com não mais do que 10 a 15 palavras).

A publicação de imagens a cores é gratuita.

No manuscrito, são aceitáveis os seguintes formatos: BMP, EPS, JPG, PDF e TIF, com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As Tabelas/Figuras devem ser numeradas na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, figura/tabela. Tabelas e figuras devem ter numeração árabe e legenda. Cada Figura e Tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto, da forma que passamos a exemplificar:

Estes são alguns exemplos de como uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença de Behçet (Fig. 4).

Esta associa-se a outras duas lesões cutâneas (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto a palavra Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Figuras e tabelas serão numeradas com numeração árabe independentemente e na sequência em que são referidas no texto.

Exemplo: Fig. 1, Fig. 2, Tabela 1

Legendas: Após as referências bibliográficas, ainda no ficheiro de texto do manuscrito, deverá ser enviada legenda detalhada (sem abreviaturas) para cada imagem. A imagem tem que ser referenciada no texto e indicada a sua localização aproximada com o comentário “Inserir Figura nº 1... aqui”.

Tabelas: É obrigatório o envio das tabelas a preto e

branco no final do ficheiro. As tabelas devem ser elaboradas e submetidas em documento *word*, em formato de tabela simples (*simple grid*), sem utilização de tabuladores, nem modificações tipográficas. Todas as tabelas devem ser mencionadas no texto do artigo e numeradas pela ordem que surgem no texto. Indique a sua localização aproximada no corpo do texto com o comentário “Inserir Tabela nº 1... aqui”. Neste caso os autores autorizam uma reorganização das tabelas caso seja necessário.

As tabelas devem ser acompanhadas da respectiva legenda/título, elaborada de forma sucinta e clara.

Legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto) – é uma declaração descritiva.

Legenda/Título das Tabelas: Colocada por cima do corpo da tabela e justificada à esquerda. Tabelas são lidas de cima para baixo. Na parte inferior serão colocadas todas as notas informativas – notas de rodapé (abreviaturas, significado estatístico, etc.) As notas de rodapé para conteúdo que não caiba no título ou nas células de dados devem conter estes símbolos *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§, ||||, ¶¶.

Figuras: Os ficheiros «figura» podem ser tantos quantas imagens tiver o artigo. Cada um destes elementos deverá ser submetido em ficheiro separado, obrigatoriamente em versão electrónica, pronto para publicação. As figuras (fotografias, desenhos e gráficos) não são aceites em ficheiros *word*.

Em formato TIF, JPG, BMP, EPS e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

As legendas têm que ser colocadas no ficheiro de texto do manuscrito.

Caso a figura esteja sujeita a direitos de autor, é responsabilidade dos autores do artigo adquirir esses direitos antes do envio do ficheiro à Acta Médica Portuguesa.

Legenda das Figuras: Colocada por baixo da figura, gráfico e justificada à esquerda. Gráficos e outras figuras são habitualmente lidos de baixo para cima.

Só são aceites imagens de doentes quando necessárias para a compreensão do artigo. Se for usada uma figura em que o doente seja identificável deve ser obtida e remetida à Acta Médica Portuguesa a devida autorização. Se a fotografia permitir de forma óbvia a identificação do doente, esta poderá não ser aceite. Em caso de dúvida, a decisão final será do Editor-Chefe.

• **Fotografias:** Em formato TIF, JPG, BMP e PDF com 300 *dpis* de resolução, pelo menos 1200 *pixels* de largura e altura proporcional.

• **Desenhos e gráficos:** Os desenhos e gráficos devem ser enviados em formato vectorial (AI, EPS) ou em ficheiro bitmap com uma resolução mínima de 600 dpi. A fonte a utilizar em desenhos e gráficos será obrigatoriamente Arial.

As imagens devem ser apresentadas em ficheiros separados submetidos como documentos suplementares, em condições de reprodução, de acordo com a ordem em que

são discutidas no texto. As imagens devem ser fornecidas independentemente do texto.

AGRADECIMENTOS (facultativo)

Devem vir após o texto, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultoria, assim como contribuições individuais. Cada pessoa citada nesta secção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome.

REFERÊNCIAS

Os autores são responsáveis pela exactidão e rigor das suas referências e pela sua correcta citação no texto.

As referências bibliográficas devem ser citadas numericamente (algarismos árabes formatados sobrescritos) por ordem de entrada no texto e ser identificadas no texto com algarismos árabes. **Exemplo:** “Dimethylfumarate has also been a systemic therapeutic option in moderate to severe psoriasis since 1994¹³ and in multiple sclerosis¹⁴.”

Se forem citados mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser indicadas, sendo separadas por traço⁵⁻⁹.

Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula^{12,15,18}.

As referências são alinhadas à esquerda.

Não deverão ser incluídos na lista de referências quaisquer artigos ainda em preparação ou observações não publicadas, comunicações pessoais, etc. Tais inclusões só são permitidas no corpo do manuscrito (ex: P. Andrade, comunicação pessoal).

As abreviaturas usadas na nomeação das revistas devem ser as utilizadas pelo National Library of Medicine (NLM) *Title Journals Abbreviations* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>

Notas: Não indicar mês da publicação.

Nas referências com 6 ou menos Autores devem ser nomeados todos. Nas referências com 7 ou mais autores devem ser nomeados os 6 primeiros seguidos de “et al”.

Seguem-se alguns exemplos de como devem constar os vários tipos de referências.

Artigo:

Apelido Iniciais do(s) Autor(es). Título do artigo. Título das revistas [abreviado]. Ano de publicação; Volume: páginas.

1. Com menos de 6 autores

Miguel C, Mediavilla MJ. Abordagem actual da gota. *Acta Med Port.* 2011;24:791-8.

2. Com mais de 6 autores

Norte A, Santos C, Gamboa F, Ferreira AJ, Marques A, Leite C, et al. Pneumonia Necrotizante: uma complicação rara. *Acta Med Port.* 2012;25:51-5.

Monografia:

Autor/Editor AA. Título: completo. Edição (se não for a primeira). Vol.(se for trabalho em vários volumes). Local de publicação: Editor comercial; ano.

1. Com Autores:

Moore, K. *Essential Clinical Anatomy*. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

2. Com editor:

Gilstrap LC 3rd, Cunningham FG, VanDorsten JP, editors. *Operative obstetrics*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 2002.

Capítulo de monografia:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Relatório Científico/Técnico:

Lugg DJ. Physiological adaptation and health of an expedition in Antarctica: with comment on behavioural adaptation. Canberra: A.G.P.S.; 1977. Australian Government Department of Science, Antarctic Division. ANARE scientific reports. Series B(4), Medical science No. 0126

Documento electrónico:

1. CD-ROM

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

2. Monografia da Internet

Van Belle G, Fisher LD, Heagerty PJ, Lumley TS. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* [e-book]. 2nd ed. Somerset: Wiley InterScience; 2003 [consultado 2005 Jun 30]. Disponível em: Wiley InterScience electronic collection

3. Homepage/Website

Cancer-Pain.org [homepage na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01; [consultado 2002 Jul 9]. Disponível em: <http://www.cancer-pain.org/>.

PROVAS TIPOGRÁFICAS

Serão da responsabilidade do Conselho Editorial, se os Autores não indicarem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pelo Conselho Editorial, em função das necessidades editoriais da Revista. Os autores receberão as provas para publicação em formato PDF para correcção e deverão devolvê-las num prazo de 48 horas.

ERRATA E RETRACÇÕES

A Acta Médica Portuguesa publica alterações, emendas ou retracções a um artigo anteriormente publicado. Alterações posteriores à publicação assumirão a forma de errata.

NOTA FINAL

Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* do International Committee of Medical Journal Editors, disponível em <http://www.ICMJE.org>.